

ترجمه: دکتر محمدحسین پور غلامی
گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی
دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی



جلوگیری از بارداری با استفاده از دیومدروکسی پروژسترون استات

خلاصه:

دیومدروکسی پروژسترون استات فرآورده تزریقی طولانی اثری است که به عنوان یکی از روش های مطمئن جلوگیری از بارداری مورد استفاده قرار می گیرد. سهولت در مصرف (تزریق ۳ ماه یک بار)، اثربخشی بالا، عوارض جانبی نسبتاً کم و نداشتن تداخل دارویی با داروهایی نظیر داروهای ضدصرع یا آنتی بیوتیک ها باعث گردیده تا این دارو امروزه در اکثر کشورهای جهان از جمله در اروپا و آمریکا به عنوان یک داروی مناسب جهت جلوگیری از بارداری مطرح و به طور گسترده مورد استفاده قرار گیرد. ضمن جلوگیری از بارداری مصرف دارو اثرات درمانی دیگری را نیز به دنبال دارد که از آن جمله می توان به کاهش چشمگیر احتمال ابتلاء سرطان آندومتر، کاهش بروز ولو-واژینیت و بیماری التهابی لگن، افزایش سطح هموگلوبین خون و فواید درمانی دیگر اشاره نمود.

مقدمه:

بحث و جدل بوده است. علیرغم این مسئله تجربیات علمی بین المللی بدست آمده طی سه دهه گذشته این ارتباط را در انسان منتفی دانسته و اطمینان لازم جهت بکارگیری آنها را فراهم نموده است. سهولت در مصرف، اثربخشی بالا و داشتن اثر طولانی مدت

در گذشته در مورد استفاده از کنتراستپوهای دپوی تزریقی بحث زیادی بوده است. ارتباط بین تجویز مقادیر بالا برای مدت طولانی به حیوانات آزمایشگاهی و بروز تومور، یکی از دلایل اصلی این

■ امروزه در سراسر دنیا بین ۸ تا ۹ میلیون نفر از این دارو به عنوان یک کنتراسپتیو استفاده می‌نمایند.

و اینکه واکنش این حیوان نسبت به هورمون‌های استروئیدی در سطح گیرنده، با انسان تفاوت دارد. در کنار این سازمان‌های دارویی و بهداشتی نظیر سازمان جهانی بهداشت (WHO) نیز اعلام داشته‌اند که این حیوان مدل مناسبی جهت مطالعه داروهای استروئیدی نمی‌باشد. لذا براین اساس و همین‌طور براساس مطالعات اپیدمیولوژیک، سازمان FDA از امن بودن دارو اطمینان حاصل نموده و در اکتبر ۱۹۹۲ مصرف آن را به عنوان یک داروی ضدبارداری مجاز اعلام نمود.

فارماکوکینتیک

از نظر ساختمانی مدروکسی پروژسترون شباهت زیادی به پروژسترون طبیعی دارد. دپومدروکسی پروژسترون استات به صورت سوسپانسیون میکروکریستال تهیه و تزریق می‌گردد. بعد از تزریق داخل عضلانی (عضله دلتوئید یا عضله سرینی) حداکثر غلظت پلاسمایی آن برای ۲۰ روز قابل اندازه‌گیری خواهد بود. حلالیت کم میکروکریستال‌ها در محل تزریق موجب می‌شود تا غلظت پروژسترون فعال برای مدتی طولانی بالا بماند. بعد از یک تزریق، غلظت‌های موثر فارماکولوژیک ممکن است برای مدت ۳ تا ۴ ماه در بدن باقی بماند. این دارو در ویال‌های یک میلی‌لیتری حاوی ۱۵۰ میلی‌گرم مدروکسی پروژسترون، موجود و به عنوان کنتراسپتیو به کار می‌رود. البته غلظت‌های بالاتر دارو (۴۰۰ میلی‌گرم در یک میلی‌لیتر) نیز موجود است که از آن

باعث گردیده که این داروها به عنوان یک روش دارویی جلوگیری از بارداری مورد پسند بسیاری از خانم‌ها واقع شوند. بنابراین امروزه باید این داروها را به عنوان یکی از راه‌های اصلی و موثر جلوگیری از بارداری به حساب آورد. فرمولاسیون‌های دیو، انتخابی مناسب برای طیف وسیعی از داوطلبین استفاده از کنتراسپتیوها به‌شمار می‌آیند.

تجربه جهانی استفاده از دپومدروکسی پروژسترون استات

امروزه در سراسر دنیا بین ۸ تا ۹ میلیون نفر از این دارو به عنوان یک کنتراسپتیو استفاده نموده و این رقم همچنان روبه افزایش می‌باشد. مصرف این دارو به عنوان کنتراسپتیو در بیش از ۹۰ کشور دنیا مورد تأیید قرار گرفته است که در این میان بعضی کشورها با

■ لکه بینی و آمنوره، از شایع‌ترین عوارض جانبی این دارو می‌باشند.

مقررات سخت دارویی نظیر سوئد، فرانسه، زلاندنو و انگلستان نیز وجود دارند. علت تأخیر در تأیید آن توسط FDA، مشاهده بروز تومورهای پستانی در سگ بعد از تجویز مقادیر بالای دارو بوده است. امروزه مشخص گردیده که این عارضه مختص به مدروکسی پروژسترون نبوده بلکه تجویز کلیه ترکیبات پروژستونی (از جمله پروژسترون) با مقادیر بالا می‌تواند در سگ منجر به بروز تومورهای پستانی گردد

□ بعضی مطالعات سازمان بهداشت جهانی، اثربخشی این دارو را تا صددرصد گزارش نموده‌اند.

در درمان بیماری‌های بدخیم استفاده می‌نمایند.

مکانیزم اثر ضدباروری

دپومدروکسی پروژسترون استات موجب وقفه اوولاسیون می‌شود. با مصرف این دارو غلظت‌های پلاسمایی FSH و LH کاهش یافته و پیک ترشحی LH در میانه سیکل ظاهر نخواهد گشت. در خانم‌هایی که دارو را برای چندین سال استفاده کرده‌اند، ترشح پایه‌ای استرادیول در فاز فولیکولار همچنان ادامه خواهد داشت.

مناسب‌ترین زمان برای مصرف این دارو در طی ۵ روز اول بعد از شروع خونریزی ماهیانه خواهد بود. از این طریق می‌توان مطمئن گشت که اولاً بیمار باردار نبوده و ثانیاً مصرف دارو در این زمان، مانع از اوولاسیون در ماه اول بعد از مصرف نیز خواهد گشت. در صورتی که بیش از گذشت ۵ روز از شروع خونریزی دارو تزریق شده باشد، احتمال عدم وقفه اوولاسیون وجود داشته و لذا جهت اطمینان می‌بایست از سایر روش‌های جلوگیری از بارداری نیز استفاده نمود. در خانم‌های غیرشیرده نیز اولین تزریق دارو باید طی ۵ روز اول بعد از زایمان و یا ۵ روز اول بعد از خاتمه بارداری (سقط) انجام شود. یک تزریق ۱۵۰ میلی‌گرمی دپومدروکسی پروژسترون استات در طی مدت ذکر شده و ادامه مصرف به صورت هر ۳ ماه یک‌بار، اثر ضدبارداری بسیار بالایی را به دنبال خواهد داشت. میزان اثربخشی در بعضی مطالعات سازمان جهانی بهداشت تا ۱۰۰ درصد و در برخی مطالعات



■ مناسبترین زمان برای مصرف دارو، طی پنج روز اول بعد از شروع خونریزی ماهیانه خواهد بود.

در قاعدگی رخ خواهد داد. موارد خونریزی و لکه‌بینی که گاه تا ۷ روز یا بیشتر طول می‌کشد امری عادی در طی ماه اول مصرف دارو می‌باشد. با ادامه مصرف، فرکانس و طول مدت خونریزی و لکه‌بینی کاهش یافته و به تدریج آمنوره غالب می‌شود. حدوداً ۵۰ درصد از خانم‌هایی که برای مدت یک سال از دیومدروکسی پروژسترون استفاده نموده‌اند دچار آمنوره می‌شوند. این تغییرات در قاعدگی، عمده‌ترین دلیل نارضایتی و قطع دارو در بین خانم‌ها می‌باشد. انتخاب بیماران مناسب و مستعد و آموزش صحیح آنان، قابلیت پذیرش عارضه فوق را افزایش داده و می‌تواند امری موثر در استفاده بهتر از دارو باشد. البته در عین حال بسیاری از خانم‌ها ممکن است بروز آمنوره را به عنوان یک نکته مثبت و مطلوب در نظر بگیرند. در صورت بروز خونریزی‌های نامنظم، ضرورتی برای مداخله درمانی وجود ندارد مگر در مواردی که خونریزی شدید باشد که در آن موقع بیمار باید از نظر وجود اختلالاتی چون واژینیت و اختلالات دهانه رحم مورد معاینه قرار گیرد. در خانم‌هایی که از تغییرات قاعدگی ناشی از مصرف دارو ناراضی باشند می‌توان مصرف دارو را قطع و از روش‌های دیگر جلوگیری از بارداری استفاده نمود.

اثر بر پارامترهای آزمایشگاهی

استفاده از دیومدروکسی پروژسترون موجب بروز تغییرات چشمگیری در متابولیسم گلوکز و یا عملکرد کبدی نمی‌شود. البته همچون سایر موارد استفاده از

دیگر همین سازمان تا ۹۹/۳ درصد گزارش شده است. بنابراین احتمال بروز بارداری به‌طور متوسط فقط ۰/۳ درصد می‌باشد که این رقم قابل قیاس با روش‌هایی چون به‌کارگیری فرآورده‌های کاشتنی یا بستن لوله‌ها می‌باشد. علاوه‌براین به نظر نمی‌رسد که اثربخشی دیومدروکسی تحت تأثیر وزن بیمار و یا مصرف همزمان با دیگر داروها قرار گیرد.

بعد از تزریق یک دوز دارو، اوولاسیون برای مدت حداقل ۱۴ هفته مهار خواهد گشت. از جایی که مصرف دارو هر سه ماه یک‌بار (۱۲ هفته) می‌باشد لذا ۲ هفته برای تزریق نوبت بعدی دارو وقت خواهد بود. البته در خانم‌هایی که بعد از ۱۴ هفته مراجعه می‌نمایند ابتدا باید از عدم وجود بارداری اطمینان حاصل نمود.

استفاده در بعد از زایمان و در خانم‌های شیرده

استفاده از دیومدروکسی پروژسترون بلافاصله بعد از زایمان امن بوده و در خانم‌های شیرده مسئله‌ای را در ارتباط با تغذیه یا رشد نوزاد ایجاد نمی‌کند. در اطلاعات مربوط به چگونگی مصرف دارو آمده است که دارو را باید تا ۵ روز بعد از زایمان استفاده نمود و در خانم‌های شیرده اولین تزریق را می‌توان تا ۶ هفته بعد از زایمان نیز به تأخیر انداخت. البته در بسیاری موارد مصرف دارو بعد از زایمان و قبل از ترخیص از بیمارستان صورت می‌گیرد.

درجه امن بودن دارو

تقریباً در همه خانم‌ها با مصرف این دارو تغییراتی

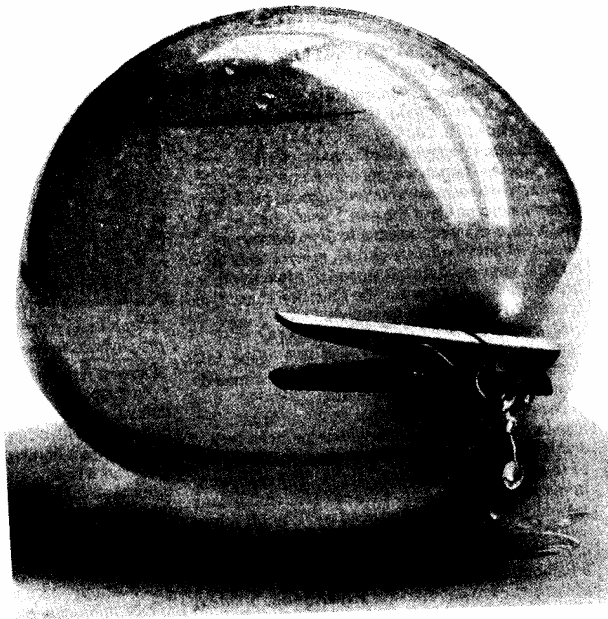
■ مدروکسی پروژسترون استات به صورت تزریق هرسه ماه یک بار مورد استفاده قرار می‌گیرد.

است، برخی عدم تغییر و برخی مطالعات دیگر افزایش LDL را گزارش نموده‌اند.

مسئله سرطان سیستم تولید مثل

از سال ۱۹۷۹ مطالعه‌ای گسترده توسط WHO در زمینه رابطه احتمالی بین مصرف این دارو و ریسک بروز سرطان‌های پستان، آندومتر، تخمدان و دهانه رحم، در کشورهای تایلند، مکزیک و کنیا صورت گرفته است. نتایج بدست آمده از این مطالعه نشان می‌دهد که مصرف دپومدروکسی پروژسترون احتمال ابتلاء به این نوع سرطان‌ها را افزایش نخواهد داد. نتایج بدست آمده از این مطالعه با نتایج دیگر مطالعات

استروئیدها در این مورد نیز خانم‌های مبتلا به دیابت را باید به‌طور دقیق ارزیابی نموده و تحت نظر قرار داد. مقادیر بسیار زیاد دپومدروکسی پروژسترون ممکن است موجب بروز صورت شبه کوشینگ گردد ولی مقادیر مصرفی به عنوان ضدبارداری از نظر تشدید اثرات گلوکوکورتیکوئیدی و یا وقفه آدرنال، تغییر بالینی مشهودی را ایجاد نمی‌کند. این دارو همچنین تأثیر چشمگیری بر انعقاد خون ندارد. گفته می‌شود که داروهای پروژستینیک به‌طور معمول موجب افزایش سطح LDL و کاهش سطح HDL می‌شوند. در این زمینه در مورد تغییرات حاصله ناشی از مصرف دپومدروکسی پروژسترون نتایج متناقضی گزارش شده



■ بعد از تزریق یک دوز دارو، اوولاسیون برای مدت حداقل چهارده هفته مهار خواهد شد.

بازگشت به باروری

استفاده از دپومدروکسی پروژسترون تأثیر دائمی بر توان باروری ندارد. به علت طولی‌الاثر بودن دارو برخی گمان برده‌اند که مصرف آن موجب وقفه غیربرگشت پذیر اوولاسیون خواهد گشت. براین اساس در بعضی برنامه‌های تنظیم خانواده، برخی از پزشکان از تجویز دارو برای خانم‌های جوان یا آنهایی که تاکنون باردار نشده‌اند پرهیز کرده‌اند. بعد از تزریق یک دوز ۱۵۰ میلی‌گرمی دپومدروکسی پروژسترون به طور متوسط حدود ۴/۵ ماه طول خواهد کشید تا اوولاسیون به حالت طبیعی بازگردد. طی یک مطالعه مقایسه‌ای نشان داده‌اند که بعد از قطع مصرف دارو، باروری در خانم‌های استفاده کننده از دپومدروکسی پروژسترون حدود ۹ ماه به تأخیر می‌افتد در حالی که این رقم در مورد استفاده کنندگان از قرص‌های خوراکی ضدبارداری حدود ۳ ماه و در استفاده کنندگان از IUD حدود ۵ ماه می‌باشد. در همین مطالعه مشخص گردید که حدود ۷۰ درصد از خانم‌های استفاده کننده از دپومدروکسی پروژسترون طی ۱۲ ماه اول بعد از قطع دارو و حدود ۹۰ درصد نیز طی ۲۴ ماه باردار شده بودند. خانم‌هایی که قبلاً زایمان نداشته‌اند و یا دپومدروکسی پروژسترون را برای مدت طولانی استفاده کرده بودند نیز از این نظر قابل قیاس با موارد فوق‌الذکر بودند. قبل از تجویز این دارو می‌بایست که به خانم‌ها گفته شود که مدت اثر مدروکسی پروژسترون طولانی است. از جایی که دپومدروکسی پروژسترون تأثیر دائمی غیربرگشت پذیری بر توان باروری ندارد

همخوانی دارد. علاوه بر این، مطالعه WHO نشان داده است که مصرف دپومدروکسی پروژسترون احتمال ابتلاء به سرطان آندومتر را به نحوی چشمگیر کاهش می‌دهد و این اثر محافظتی تا حداقل ۸ سال بعد از قطع دارو نیز دوام خواهد داشت. قرص‌های خوراکی ضدبارداری نیز این اثر محافظتی را دارند لیکن اثر دپومدروکسی پروژسترون مشهودتر می‌باشد.

تغییر در تراکم استخوان‌ها

در یک مطالعه غیرپروسپکتیو بر روی پرونده تعداد ۳۰ نفر از خانم‌هایی که برای حداقل ۵ سال از دپومدروکسی پروژسترون استفاده کرده بودند مشخص گردید که در این افراد تراکم استخوانی کمتر از حد معمول بوده است البته در هیچ یک از این افراد استئوپروز یا شکستگی استخوان وجود نداشته است. این کاهش تراکم احتمالاً به علت کاهش سطح استروژن‌های خون بوده است. این عارضه برگشت پذیر بوده و به منظور دستیابی به اطلاعات دقیق‌تر در این زمینه، انجام مطالعات پروسپکتیو ضروری می‌باشد.

ترا توژیسته

تازمانی که غلظت دارو در بدن در حد قابل اندازه گیری باشد احتمال بروز بارداری بسیار ضعیف بوده و علاوه بر این نشان داده‌اند که با مقادیر مصرفی به عنوان ضدبارداری، این دارو موجب افزایش احتمال بروز نقایص مادرزادی نخواهد گشت.

■ مصرف مدروکسی پروژسترون

استات، احتمال ابتلاء به سرطان

آندومتر را به نحو چشمگیری

کاهش می‌دهد.

هموگلوبین و همین‌طور افزایش بقاء گویچه‌های سرخ، فرکانس موارد دردناک نیز کاهش می‌یابد. در کنار این ضمن مصرف این دارو احتمال بروز ولو-واژینیت و بیماری التهاب لگن نیز کمتر می‌شود. براساس گزارشی دیگر مصرف این دارو توسط بیماران صرعی که به‌طور کامل کنترل نشده بودند موجب گردید تا فرکانس تشنجات در این افراد به میزان ۳۰ درصد کاهش یابد. این اثر در ۱۱ نفر از ۱۴ بیمار مصرف کننده دارو که ضمن مصرف دچار آمنوره شده بودند مشاهده و گزارش شده است. در کنار این به نظر نمی‌رسد که مصرف همزمان داروهای متداول ضدصرع نظیر فنی‌توئین یا کاربامازپین تأثیری بر اثربخشی ضدباروری مدروکسی پروژسترون استات داشته باشند. براین اساس شاید دپومدروکسی پروژسترون کنتراستپتو مناسبی در خانم‌های مبتلا به اختلالات تشنجی باشد. همانطوری که قبلاً اشاره شد، کاهش احتمال ابتلاء به سرطان آندومتر نیز یکی دیگر از فواید درمانی - بهداشتی این دارو به حساب می‌آید. و بالاخره اینکه دپومدروکسی پروژسترون بروز بارداری‌های نابجا (ectopic) را کاهش می‌دهد زیرا که اثری محافظتی در برابر بروز بارداری‌های داخل یا خارج رحمی دارد.

استفاده درست از دپومدروکسی پروژسترون

استات

بعضی از خانم‌ها ممکن است افراد مناسبی جهت

لذا این دارو انتخابی است مناسب حتی برای خانم‌های جوان و یا آن‌هایی که تاکنون بار نشده و یا کسانی که تمایل دارند برای مدت طولانی باردار نشوند.

عوارض جانبی

هرچند مصرف دارو ممکن است با عوارض جانبی متعدد ولی کم اهمیتی همراه باشد، عوارض عمده آن بسیار نادر است. در بعضی از خانم‌ها عوارضی چون سردرد، سرگیجه، نفخ شکم، ورم پستان‌ها یا تغییرات در خلق و خوی (افسردگی و کاهش میل جنسی) و آلورپیسی ممکن است دیده شود. طی دو سال اول مصرف دارو، احتمال کاهش یا افزایش وزن وجود داشته که در اکثر موارد وزن بدن ممکن است در حدود ۲ تا ۴ کیلوگرم افزایش یابد.

دیگر فواید درمانی

از جایی که در درازمدت دپومدروکسی پروژسترون خونریزی قاعدگی را کاهش می‌دهد لذا سطح هموگلوبین خون اغلب قدری افزایش می‌یابد. بنابراین در خانم‌هایی که احتمال بروز آنمی در آنها وجود دارد دپومدروکسی پروژسترون را می‌توان به عنوان یک کنتراستپتو مناسب در نظر گرفت. در خانم‌های مبتلا به هموگلوبینوپاتی، دپومدروکسی پروژسترون داروی ترجیحی می‌باشد. یکی از مطالعات نشان داده است که بعد از مصرف دپومدروکسی پروژسترون، علاوه بر بالا رفتن سطح

دریافت دارو نباشند. خانم‌هایی که تصمیم به باردار شدن طی ۱ یا ۲ سال آینده را دارند، آنهایی که آمادگی پذیرش تغییرات در قاعدگی و یا آمنوره را ندارند و یا آنهایی که آمادگی پذیرش تزریق سه ماه یک بار را ندارند، افراد مناسبی جهت دریافت این دارو نمی‌باشند. در خانم‌هایی که طالب جلوگیری از بارداری بوده و در عین حال سایر روش‌های جلوگیری از بارداری برای آنان مناسب نبوده است، استفاده از دپومدروکسی پروژسترون می‌تواند مناسب باشد. علاوه بر این خانم‌ها ممکن است این روش را به دلایل مختلف ترجیح دهند از جمله اینکه بعضی در مصرف مرتب قرص مشکل دارند یا راحتی تزریق ۳ ماه یک بار را ترجیح می‌دهند و یا برخی ممکن است تحمل عوارض استروژنیک قرص‌های خوراکی ضدبارداری را نداشته باشند.

بعضی از موارد و اختلالاتی که در آن مصرف مدروکسی پروژسترون استات می‌تواند کنتراستپتو مناسبی باشد در زیر آمده است:

۱- بعد از زایمان

۲- شیردهی

۳- مواردی که استفاده از قرص‌های خوراکی ضدبارداری حاوی استروژن قابل توصیه نیست نظیر سن بالاتر از ۳۵ سال، میگرن، بالا بودن فشار خون، لوپوس اریتماتوز سیستمیک، بیماری کبدی، ترومبوآمبولی، اختلالات دریچه‌ای قلب و بیماری عروقی

۴- منوراژی / فیروئیدهای روحمی، آندومتریوز / دیسمنوره، هموگلوبینوپاتی

۵- در مواقعی که همزمان داروهای ضدصرع یا آنتی‌بیوتیک‌ها نیز باید مصرف شوند این داروها موجب کاهش اثر قرص‌های خوراکی ضدبارداری

می‌شوند. از جایی که اثربخشی دپومدروکسی پروژسترون استات تحت تأثیر این داروها قرار نمی‌گیرد لذا این دارو کنتراستپتو ترجیحی می‌باشد.

۶- شرایطی که موجب کاهش پذیرش بیمار نسبت به سایر روش‌های ضدبارداری می‌گردد نظیر اختلالات روحی، سایکوز، اعتیاد

۷- شرایطی که تحت آن به علت اجبار به مصرف همزمان داروهای دیگر ممکن است منجر به بروز نقائص مادرزادی گردد نظیر مصرف ایزوترتین اوئین، ضد انعقادی‌های خوراکی، والپروئیک اسید و یا عفونت به HIV و ایدز

نتیجه‌گیری

مصرف دپومدروکسی پروژسترون استات یکی از مؤثرترین روش‌ها در جلوگیری از بارداری می‌باشد. در کشورهای مختلف این دارو سال‌هاست که به عنوان کنتراستپتو استفاده می‌شود لیکن استفاده از آن در این زمینه اخیراً مورد تأیید FDA قرار گرفته است. اطلاعات موجود پیرامون امنیت دارو بسیار اطمینان‌بخش است (WHO). بی‌نظمی در قاعدگی و لکه‌بینی به همراه آمنوره به عنوان عمده‌ترین عوارض این دارو مطرح شده‌اند. براساس این اطلاعات در خانم‌هایی که شرایط استفاده از دارو را دارند، دپومدروکسی پروژسترون استات را باید به عنوان یک روش امن، مؤثر و مناسب جلوگیری از بارداری در نظر گرفت.

مأخذ:

Kapnitz, A.M. & Rosenfield, A.: *Injectable Contraception with depo medroxyprogesterone acetate. Drugs, 45:857-865, 1993.*